



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA: UNA PROBLEMÁTICA ACTUAL

Departamento de Anatomía Patológica, Toxicología y Medicina Legal.

Facultad de Medicina y Veterinaria.

Autora: Sara Acero Rodríguez

Director: Manuel Moros García

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
METODOLOGÍA	12
RESULTADOS	13
-OSNA VS Histología	14
-Cambios en la indicación de linfadenectomía axilar	17
-Predicción de metástasis axilares no centinelas (MANC)	19
-Análisis coste-beneficio	24
-Manejo del cáncer de mama en estadios iniciales	25
CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN	28
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha instaurado el uso la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) como método de elección para la estadificación axilar, lo cual ha supuesto un gran aumento en trabajo de los anatomopatólogos. La nueva técnica molecular OSNA (One step nucleic acid amplification) permite el análisis intraoperatorio de los ganglios centinela (GC) y potencialmente permite ahorrar tiempo y dinero a la vez que mejora en la detección de las metástasis, ya que permite analizar el ganglio completo.

Objetivo: evaluar la precisión y eficiencia de la nueva técnica molecular OSNA en su aplicación en el análisis del ganglio centinela en el cáncer de mama y su utilidad en la predicción de metástasis axilares no centinelas.

Metodología: búsqueda sistemática en las bases de datos de la biblioteca Cochrane y Medline de artículos que respondieran a alguna de estas tres preguntas: ¿es más preciso OSNA que los métodos convencionales en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela?, ¿es útil para predecir metástasis axilares?, y ¿es más eficiente que las técnicas convencionales?.

Resultados: se obtuvieron 20 artículos relevantes.

Conclusión: OSNA es una técnica adecuada para el análisis introoperatorio del GC completo, más precisa que las técnicas convencionales, que requiere menos tiempo total al evitar segundas cirugías en ciertas pacientes, y nos permite ahorrar costes.

PALABRAS CLAVE

Biopsia selectiva del ganglio centinela. Cáncer de mama. OSNA. One step nucleic acid amplification. Análisis molecular introoperatorio.

ABSTRACT

Introduction: In the last few years the use of selective sentinel lymph node dissection has been established as a method of choice for axillary staging, which meant a remarkable increase in work for the pathologists. The new molecular technique OSNA (One step nucleic acid amplification) allows intraoperative sentinel node analysis and, potentially, saving time and money while improving the detection of metastases, by analyzing the full node.

Aim: To evaluate the accuracy and efficiency of the new molecular technique OSNA in its application in the analysis of sentinel node in breast cancer and its usefulness in predicting non-sentinel axillary metastases.

Methodology: systematic search on Medline and the Cochrane Library databases of articles that answer any of these three questions: Is OSNA more accurate than conventional methods in the intraoperative analysis of the sentinel node?, it is useful for predicting axillary metastasis?, and is it more efficient than conventional techniques ?.

Results: 20 relevant articles were obtained.

Conclusion: OSNA is a suitable technique for the analysis of the complete sentinel lymph node intraoperative, more accurate than conventional techniques, requiring less total time by avoiding second surgeries in certain patients, and allows us to save costs.

KEYWORDS

Sentinel lymph node biopsy. Breast cancer. OSNA. One step nucleic acid amplification. Intraoperative molecular analysis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres de todo el mundo, y supone la principal causa de muerte por cáncer en ellas. La cifra global de incidencia en la unión europea es de 94.3 casos por 100.000 habitantes/año y de unos 46 en España. Esto implica que cada año se diagnostican en España unos 16.000 casos nuevos^{1, 2}.

En las últimas décadas se ha producido un aumento en estas cifras, probablemente debido a las campañas de diagnóstico precoz y a cambios en los hábitos reproductivos y nutricionales. Sin embargo, las cifras de mortalidad se mantienen bastante estables en torno a 26 de cada 100.000 habitantes/año, posiblemente porque el diagnóstico es más precoz y los tratamientos adyuvantes han mejorado. En España la cifra es de en torno a 20 y corresponde con una de las más bajas de todo el territorio europeo. Esto implica que casi 6000 mujeres mueren cada año a causa de esta enfermedad^{1, 2}. Esta enfermedad es por tanto uno de los mayores problemas de salud pública en nuestro medio y genera un gran impacto en el sistema sanitario y en la población general.

Para realizar el diagnóstico de cáncer de mama pueden resultar útiles la autoexploración y la exploración clínica para detectar esta patología, pero el principal método para la detección temprana es la mamografía. Gracias a las campañas de cribado cada vez detectamos más casos de cáncer en estadios precoces. Las indicaciones de esta prueba no están muy claras, pero se acepta en general que debe realizarse anualmente en mujeres con familiares de primer grado afectados, comenzando 2 años antes de la edad en que su familiar fue diagnosticado, o a partir de los 40 años; en mujeres sin antecedentes, se aconseja realizar una de referencia entre los 35-40 años, y después cada 1-2 años hasta los 70 años¹.

La ecografía es un método diagnóstico complementario a la mamografía. Resulta útil para diferenciar lesiones sólidas de quísticas y permite realizar la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) ecoguiada, necesaria ante toda sospecha de patología mamaria para confirmar el diagnóstico. Otras técnicas útiles para la extracción del tejido patológico y que pueden beneficiarse del control ecográfico son la biopsia con aguja gruesa (BAG) o “tru-cut” y la biopsia escisional o tumorectomía, que nos dará el

diagnostico definitivo a la vez que aporta información respecto al grado histológico, invasión linfática o márgenes quirúrgicos. También permite el estudio inmunohistoquímico (IHQ) de diversas proteínas como HER2, y establecer el perfil genético concreto del tumor combinando o no con tecnología Arrays de ADN. Según la última conferencia de St. Gallen, los subtipos moleculares son los siguientes: Luminal A y Luminal B (ambos con receptores de estrógenos y progesterona positivos y unos índices de proliferación bajo y alto respectivamente), HER2 (caracterizado por sobreexpresar ese gen), triple negativo o fenotipo basal (cuando no presenta ni receptores hormonales ni amplificación de HER2) y Luminal B (receptores hormonales positivos, alto índice de proliferación y sobreexpresión de Her2) ⁹.

Mediante el estudio microscópico debemos determinar si el carcinoma está confinado al epitelio (carcinoma in situ: CIS) o invade el estroma (carcinoma infiltrante), y si es de tipo ductal o lobulillar.

Una vez confirmado el diagnostico de cáncer es necesario realizar la estadificación axilar. Para ello podemos realizar la palpación de la zona, pero la ecografía resulta imprescindible para este cometido, ya que permite detectar alteraciones morfológicas indicativas de afectación metastásica que no son evidentes en la exploración física.

Si el resultado es negativo es necesario un estudio más minucioso en la búsqueda de afectación tumoral. Para ello, se puede realizar: exploración quirúrgica simple, muestreo, disección parcial o completa linfadenectomía axilar (LA) o biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).

Antiguamente se realizaba LA a todas las pacientes, con fines tanto diagnósticos como terapéuticos. Normalmente se incluían los niveles I y II (lateral e inferior al musculo pectoral menor, respectivamente), pues el nivel III (medial al pectoral menor) elevaba el riesgo de aparición de linfedema de forma notable y no aportaba información adicional. Otras complicaciones de la LA son la aparición de seroma o dolor local, dolor neuropático o parestesias locales, y linfedema crónico. Para considerar que la operación se ha realizado correctamente deben extirparse al menos diez ganglios ^{1,2}.

El ganglio centinela (GC) se define desde el punto de vista de la Medicina Nuclear como el primer ganglio linfático que recibe el drenaje directamente desde el tumor primario y es detectable mediante linfogammagrafía. Puede haber solamente uno, pero se aceptan hasta tres ³. De hecho, se considera que la tasa de falsos negativos desciende cuando se identifican dos o más ganglios ¹.

Se denomina ganglio secundario a aquel o aquellos que están en la línea de progresión del GC y presentan captación del trazador, habitualmente con menor intensidad que el GC ³.

El concepto de ganglio centinela se basa en la idea de que las células tumorales se diseminan de forma ordenada y progresiva por las vías linfáticas. Sin embargo existen varias teorías para explicarla: inicialmente, según el modelo de Halsted se pensaba que esta se producía de manera locorregional, es decir, que desde el foco primario se extendía de forma centrífuga afectando por contigüidad a las estructuras más próximas a la mama a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios regionales axilares, y sólo después a órganos distales a través de la sangre y la linfa. Sin embargo, las frecuentes recidivas tras realizar mastectomía radical desecharon esta teoría ^{1, 2}. En los años 60 se planteó la teoría micrometastásica de Fisher que postulaba que las células cancerígenas invadían precozmente el sistema circulatorio y podían afectar a órganos a distancia incluso antes que a la axila. Estudios recientes ¹² demuestran la presencia de enfermedad micrometastásica en sangre periférica y en médula ósea en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales. Gracias a la tecnología de arrays de ADN se ha desarrollado una teoría que postula que la capacidad metastásica es una condición intrínseca de la mayoría de células del tumor primario, y no adquirida mediante cambios genéticos y epigenéticos tardíos como se pensaba ¹.

De cualquier forma, la principal vía de diseminación en el cáncer de mama es la linfática y lo más frecuente es que se produzca de manera ordenada. Los grupos ganglionares que se afectan con más frecuencia son los axilares homolaterales, cuando el tumor está en el cuadrante externo; los de la cadena mamaria interna, si el tumor está en cuadrantes internos; y los supraclaviculares.

El uso de la BSGC se ha extendido ampliamente desde que fue descrita y aplicada en el melanoma en la década de 1990. La primera vez que se aplicó en el cáncer de mama fue en 1993.

Actualmente supone una parte indispensable en el manejo del cáncer de mama en estadios iniciales con axila negativa clínica y ecográficamente ya que nos permite conocer intraoperatoriamente cuál es la primera estación ganglionar en la que teóricamente se emplazaría el tumor y su estado respecto a la presencia o ausencia de metástasis. Se trata de un método simple, seguro, con menos efectos adversos que la LA, reproducible, con unos elevados valores predictivo positivo y negativo (VPP y VPN), sensibilidad y especificidad ¹.

Por todo ello, desplazó a la linfadenectomía axilar diagnóstico-terapéutica y se convirtió en la técnica de elección en la estadificación axilar en el cáncer de mama.

Este aspecto resulta crucial, ya que el estado de los ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama en estadios iniciales es el factor pronóstico más importante ^{1, 2, 4, 6, 8, 15, 16}. Es por ello que el estado de la axila condiciona el tratamiento adyuvante que requiere cada paciente y nos ayuda a decidir cuáles deben someterse a LA terapéutica y cuáles pueden evitarla de forma segura.

Las indicaciones de realización de la BSGC son:

- Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3 en los que la axila es clínica, ecográfica y patológicamente negativa.

- Carcinomas intraductales con indicación de mastectomía o alto riesgo de infiltración en base a alguno de estos criterios: diámetro ≥ 3 cm, palpable, alto grado histológico o comedonecrosis.

Los criterios de exclusión son:

- Verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen y estudio anatomopatológico de los ganglios sospechosos que demuestre la metástasis.

- Carcinoma inflamatorio.

-Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.

-Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar en ausencia de tratamiento sistémico primario.

Consideraciones especiales:

-En pacientes con axila negativa de inicio se puede realizar BSGC previamente al tratamiento sistémico o posterior al mismo.

-En pacientes con c N1/N2 de inicio con negativización clínica y ecográfica tras la neoadyuvancia puede realizarse después del tratamiento sistémico primario y evitar la LA cuando el resultado sea negativo. No obstante, series recientes aportan resultados controvertidos al respecto, debidos a la alta tasa de falsos negativos secundarios a la terapia sistémica primaria ³.

El GC se detecta mediante la inyección de colorante o, principalmente, radiotrazadores isotópicos como nanocoloide de albúmina, coloide de estaño o sulfuro de selenio intra o peri tumoralmente (se puede hacer asistido por métodos de imagen), y su visualización gracias a la linfogammagrafía después de que se haya producido la migración a la axila. En caso de no migración se recomienda la reinyección del trazador, pero puede dar resultados incorrectos. También es posible la utilización de SPECT-TC si se requiere mayor precisión anatómica.

Podemos realizarlo de forma simultánea al tratamiento quirúrgico del tumor o de forma independiente, con anestesia general o con local o locorregional más sedación.

Una vez localizados, se extirpan para ser analizados intraoperatoriamente y así averiguar si existe afectación metastásica.

El examen patológico convencional intraoperatorio de los ganglios extirpados se realiza mediante cortes por congelación a distintos niveles, teñidos mediante la técnica rápida de hematoxilina-eosina (H-E), y técnicas inmunohistoquímicas para completar el estudio en caso de duda. También es posible utilizar la técnica de citología por raspado o impronta, pero no es la que se usa habitualmente, ya que sus cifras de sensibilidad y

especificidad son menores y el riesgo de contaminación de la muestra es mayor ⁹. En cualquier caso es necesario completar el análisis postoperatoriamente mediante el estudio histológico, tras la inclusión del GC en parafina (H-E siempre; IHQ no se recomienda de forma sistemática), para obtener el diagnóstico definitivo ³.

No obstante, estas técnicas anatomopatológicas no están estandarizadas, y haciendo uso de ellas no podemos evitar la variabilidad interobservador, y no es posible analizar enteramente el ganglio durante la operación (lo que provoca un aumento en la tasa de falsos negativos), con lo que el diagnóstico de certeza se obtiene de forma diferida. Esto supone un gran estrés para las pacientes y, en caso de positividad, una segunda operación de mayor dificultad, ya que se trataría de tejidos manipulados en la operación previa. Además, esta segunda operación retrasa el momento de aplicación del tratamiento adyuvante, lo cual está directamente relacionado con el aumento de recidiva local ²⁰.

Sin embargo, en 2007 una nueva técnica molecular llamada OSNA (One step nucleic acid amplification) fue aprobada como método diagnóstico semiautomático para el examen de los ganglios linfáticos. Ha suscitado mucho interés, ya que es un método estandarizado, semiautomatizado y reproducible que permite el análisis intraoperatorio del ganglio al completo en unos 30 minutos. Así conseguimos eliminar la variabilidad interobservador y sesgos debidos a la localización del tumor que ocurren cuando no se analiza el ganglio completo. Por ende, logramos evitar el retraso en el tratamiento adyuvante provocado por segundas cirugías debidas a los falsos negativos detectados en el examen histológico diferido, con lo que podría ahorrarse una gran cantidad de dinero por la disminución de la hospitalización y de las cirugías a realizar ^{8, 16}.

Se basa en la amplificación y cuantificación del ARNm de la citoqueratina 19 (CK 19). Esta proteína forma parte del citoesqueleto celular y es un marcador epitelial que se expresa en las células luminales en la glándula mamaria normal, además de CK7, CK8 y CK18; mientras que las células basales o mioepiteliales expresan CK5/6, CK14 y CK 17 ⁶.

El 98.4% de los casos de adenocarcinoma de mama expresan CK19. Sin embargo, entre el 0 y el 20.5% de los cánceres de mama esta proteína está pobremente expresada. A

pesar de ello, no está indicado el estudio IHQ para determinar si se expresa la proteína en la biopsia del tumor primario previa al estudio del GC ²² y el ARNm de la CK19 es considerado como el marcador genético más sensible para el cáncer de mama ⁷.

Mediante su medición nos permite conocer la carga tumoral total (CTT), definida como el número de copias de ARNm de CK19 por microlitro presentes en todos los ganglios identificados como centinelas. Este parámetro ha sido identificado como el dato que mejor predice la presencia de metástasis axilares no centinelas (MANC) y además lo hace de manera independiente con respecto al número de GC positivos y otros factores. También puede ser útil para determinar el riesgo en pacientes que no se someten a LA ^{3, 10, 13, 15-17}.

Para equiparar los resultados CTT de OSNA a la clasificación TNM de la UICC se suelen aceptar como valores de referencia los puntos de corte establecidos en el estudio de Tsujimoto et al ¹¹:

- macrometástasis (p N1; OSNA ++): ≥ 5000 copias o ≥ 2 mm de diámetro.
- micrometástasis (p N1 mic; OSNA +): $\geq 250 - 5000$ copias o $\geq 0.2 - 2$ mm de diámetro.
- células tumorales aisladas (CTA) (p N0; OSNA -): ≤ 250 copias pero >100 , o ≤ 0.2 mm.

También podemos considerar una categoría adicional denominada “positiva pero con reacción inhibida”, representada mediante “+I” la de muestras que resultan falsamente negativas debido a materiales inhibitorios. Esto puede ser resuelto mediante la dilución de la muestra, pero el número de copias que encontremos no representará de forma tan exacta la realidad.

Se considera que la categoría de CTA es resultado negativo para metástasis y no requiere LA, mientras que las micro y macrometástasis son consideradas positivas. Era generalmente aceptado que ante un resultado positivo era necesario realizar LA en esa misma intervención, sin embargo, tras la publicación de los estudios del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) de 2010 y 2011 ^{12, 13} las indicaciones de LA cambiaron notablemente como veremos más adelante.

Esta técnica ha gozado de una rápida aceptación por las numerosas ventajas que se le han atribuido. Sin embargo, al revisar la bibliografía que compara precisión de OSNA con las técnicas convencionales, los resultados son muy dispares. Esto puede ser

debido a las diferentes metodologías de trabajo que llevan a cabo los diferentes estudios, y al inherente sesgo de distribución del foco tumoral que hace que podamos encontrar el tumor en una sección de la muestra y estar ausente en las adyacentes que se produce al dividir un mismo ganglio para el estudio mediante ambas técnicas. Este problema supone la mayor fuente de sesgos en este tipo de estudios. Además, la mayor parte de los primeros estudios que evaluaban la nueva técnica molecular mostraban resultados muy favorables pero algunos de ellos fueron financiados por el propio fabricante, por lo que hay que interpretar con mayor cautela sus resultados ⁵. Otra fuente de sesgos en los estudios de precisión deriva de asumir que la técnica estándar, la histología, es la más precisa. En ella, el ganglio no se analiza en su totalidad, lo cual puede proporcionarnos datos que no representen la realidad.

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica sobre la eficacia de la prueba molecular OSNA frente a las pruebas convencionales en la detección de metástasis en el GC en pacientes con cáncer de mama y sobre su utilidad en la detección de metástasis axilares no centinelas (MANC). Para ello, se han consultado las bases de datos de la biblioteca Cochrane y MEDLINE en búsqueda de estudios primarios que respondieran a alguna de estas tres preguntas: ¿Es más preciso OSNA que los métodos convencionales en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela?, ¿es útil para predecir metástasis axilares?, y ¿es más eficiente que las técnicas convencionales?. Esta búsqueda se ha complementado con consultas a tratados de oncología para obtener información general respecto al cáncer de mama.

Los términos de búsqueda empleados fueron combinados mediante el operador lógico “OR” cuando hacían referencia al mismo concepto, y mediante “AND” para añadir un concepto diferente al enunciado de búsqueda:

(OSNA) OR (ONE STEP NUCLEIC ACID AMPLIFICATION) OR (ONE-STEP NUCLEIC ACID AMPLIFICATION) OR (MOLECULAR INTRAOPERATIVE) OR (MOLECULAR INTRA OPERATIVE) OR (MOLECULAR INTRA-OPERATIVE) OR (MOLECULAR INTRAOPERATIVE

ANALYSIS) OR (MOLECULAR INTRA OPERATIVE ANALYSIS) OR (MOLECULAR INTRA-
OPERATIVE ANALYSIS)

AND (SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY) OR (SENTINEL LYMPH NODE DISSECTION)

AND (BREAST CANCER) OR (BREAST)

Los filtros empleados no hacían restricciones de idioma ni de tipo de artículo. Las fechas de publicación debían ser posteriores a 2010.

Criterios de inclusión: se aceptaron artículos con diferentes metodologías a la hora de analizar el GC, aunque la más empleada es la definida por Tsujimoto et al ¹¹.

Criterios de exclusión: respecto al análisis comparativo con histología se excluyeron artículos que incluían a pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Respecto a aquellos que investigaban sobre el mejor punto de corte de CTT, los criterios de exclusión fueron bastante similares: pacientes en las que el GC fue estudiado mediante otra técnica diferente a OSNA, CK negativo en la biopsia preoperatoria (en caso de realizarse), y las que recibieron terapia neoadyuvante son los más generalizados. Sólo algunos enuncian explícitamente excluir aquellos casos con recurrencia ipsilateral, menos de 10 ganglios axilares no centinelas (GANC) localizados, aquellos que previamente sufrieron operaciones en el pecho o en la axila.

RESULTADOS

En MEDLINE se obtuvieron 97 resultados. Tras analizar los títulos y resúmenes se desearon aquellos que no se ajustaban a ninguna de las preguntas de investigación. En la base de datos de la Biblioteca Cochrane se obtuvieron 13 resultados, de los cuales se desearon 7 por no ajustarse a la pregunta de investigación. Una vez seleccionados los artículos relevantes para la revisión se eliminaron las duplicidades.

OSNA VS HISTOLOGÍA

Debemos tener en cuenta las limitaciones que existen a la hora de comparar ambas técnicas a la hora de interpretar los resultados. A continuación se detallan las conclusiones de algunos estudios:

La revisión sistemática de Tiernan JP et al.⁴ recoge estudios que comparan OSNA con histología. La metodología de trabajo en todos ellos fue la misma que llevaron a cabo en el estudio de Tsujimoto et al.¹¹ (dividir el ganglio en cuatro porciones siguiendo el eje longitudinal, y usarlas alternativamente para una y otra técnica). Sin embargo, el grosor de los cortes en el estudio histológico es variable, aunque el más frecuente fue de 200 µm.

Se centraron en evaluar la precisión a la hora de identificar macrometástasis vs no macrometástasis. Tomando la histología como gold standard, OSNA mostró una sensibilidad de 87%, una especificidad de 98%, y valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) de 79% y 99% respectivamente. Según esta inaceptable cifra de VPP, el 21% de pacientes son etiquetadas de macrometástasis con OSNA y se deberían someter a LA, siendo el estudio histológico indicativo de micrometástasis.

Se asume que existe una relación lineal entre el tamaño de la metástasis y la CTT, y que para una metástasis > 2mm (macrometástasis) la cantidad de copias será mayor de 5000. Sin embargo los amplios rangos en el número de copias para un volumen tumoral determinado dificultan el uso de los puntos de corte de la CTT para diferenciar las macro de las micrometástasis. Observaron que varios casos con micrometástasis en la histología presentaban cifras de CTT mayores a 5000 copias, lo que significa que muchas pacientes se someterían a LA inmediata siendo esta improcedente según las últimas recomendaciones. Por ello afirman que OSNA sólo resulta beneficioso en los casos con macrometástasis que se someterán inmediatamente a LA.

Otro problema que encontraron fue que existe una amplia variabilidad entre los tumores a la hora de expresar la CK19. Según un gran estudio de cohortes, la proporción de tumores de grado III que no expresan la proteína es mayor que los de grado I. Además en los tumores triples negativos, la expresión de CK19 es nula. Es por ello que consideran a la CK19 como un marcador inadecuado para definir el volumen tumoral y clasificar las metástasis ganglionares.

Otra revisión sistemática más actual es la inglesa de Huxley N et al ⁵. Trataron de analizar la precisión de OSNA y encontraron 17 estudios en ese sentido, pero tan sólo 5 fueron considerados adecuados. De ellos obtuvieron un total de 991 sujetos y los siguientes valores medios: sensibilidad del 84.5% [95% intervalo de confianza (CI) 74.7% a 91.0%] y especificidad del 91.8% (95% CI 87.8% a 94.6%). En base a estos datos concluyeron que la técnica molecular es menos precisa.

El estudio de Terada M et al. ⁶ reporta cifras desfavorables para OSNA respecto al estudio mediante cortes por congelación (CPC): la sensibilidad y especificidad mediante OSNA fueron del 71.4% y 96.9% respectivamente, mientras que para CPC fueron del 100% y 96.9%. También los valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) fueron superiores para la técnica convencional (82.4% y 100%) respecto a OSNA (76.9% y 95.9%).

Sin embargo, la diferencia es pequeña como para ser considerada estadísticamente significativa. Además hemos de tener en cuenta a la hora de analizar estos resultados la metodología que siguieron: seccionaron el GC en tres láminas y emplearon las laterales para el análisis molecular y la central en el estudio mediante CPC e histológico.

Observaron que algunos casos con resultado negativo en OSNA correspondían a micrometástasis o CTA, mientras que otros se debían a una débil tinción de CK19.

Los resultados del estudio de Jara-Lázaro AR et al. ⁷ refieren mayor sensibilidad al usar CPC respecto a OSNA (89% frente a 83%) y mayor especificidad (100% frente a 94%). Además los porcentajes de concordancia respecto al gold standard (histología) son superiores para CPC (98% frente a 92%). Sin embargo, esto puede ser debido a que las porciones de los ganglios que se analizaron mediante CPC, se usaron también en el estudio histológico diferido.

Reconocen que OSNA es más sensible para detectar los casos con micrometástasis, pero no implica una modificación en el tratamiento.

Estudiaron también el tiempo que se requiere desde que el ganglio es enviado desde el quirófano hasta que se obtienen los resultados, y concluyeron que OSNA consume algo más tiempo que CPC.

En el estudio de Ruano MA et al.⁸ comparan los resultados de OSNA con un cohorte histórico de la misma institución, en el que se realizó estudio histológico mediante H-E e IHQ. Las características de las pacientes y sus tumores fueron estadísticamente similares en ambos grupos.

El porcentaje de GC positivos en el grupo de OSNA fue mucho mayor (40% frente al 28%), lo cual provocó también un aumento en el número de LA realizadas en ese grupo. La proporción de macro y micrometástasis fue similar en ambos; sin embargo, sí hubo una gran diferencia a la hora de detectar CTA: 1% en el grupo OSNA, frente al 11% en el grupo de histología.

Respecto a los falsos negativos en el estudio histológico intraoperatorio, la mayoría son atribuidos a micrometástasis y CTA, y no requerirían más cirugía axilar. Por ello, debe estudiarse la relación entre la supervivencia y la CTT para esclarecer en qué casos es necesaria la LA.

También comprobaron que el análisis del GC mediante OSNA no modificaba las decisiones en torno a la terapia adyuvante sistémica.

El estudio de Buglioni S et al.⁹ realizó una comparación entre el análisis mediante OSNA y el histológico usando dos secciones alternativas del mismo GC para cada uno de ellos. Observaron una concordancia del 98% en los resultados. OSNA detectó un número mayor de metástasis (22.4% frente a 20.8%), y mayor porcentaje de micrometástasis que la histología, lo cual puede ser debido de una sensibilidad mayor. Considerando como gold standard al estudio histológico, OSNA mostró cifras de sensibilidad del 93%, especificidad del 96%, VPN 98% y VPP de 86%.

Observaron que la mayor parte de los casos OSNA positivos que tenían MANC correspondían a casos de macrometástasis, y que el número de GC positivos era significativamente más alto en los casos con MANC.

El estudio de Piñero-Madrona A et al.¹⁰ muestra cifras favorables a OSNA y afirma que esta técnica presenta una proporción de concordancia del 96% al compararla con la histología complementada con IHQ, menor tasa de falsos negativos y mucho menor tasa de falsos positivos.

De cualquier forma, es difícil realizar estas comparaciones debidamente, ya que el procesar las muestras con OSNA imposibilita el estudio histológico convencional. Además, al comparar usando el mismo ganglio para ambas modalidades (CPC o bloques en parafina vs OSNA) se suele dividir el ganglio en tres o cuatro secciones de 2 mm de grosor. Esto puede dar lugar a resultados erróneos, debidos al sesgo de localización de la muestra, ya que el tumor puede encontrarse en uno de los fragmentos únicamente. Es por ello que la mayoría de discrepancias (falsos negativos de OSNA) consisten en micrometástasis y CTA. Además es frecuente que la misma sección usada para CPC se utilice también en el estudio histológico posterior, mostrando por ello mejores ratios de concordancia para esta técnica.

CAMBIOS EN LA INDICACIÓN DE LINFADENECTOMÍA AXILAR

En el estudio prospectivo y observacional de E. Giuliano et al.¹² de 2010 se analizó la asociación entre la supervivencia y la existencia de metástasis en el GC y en la médula ósea en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales (T1 o T2N0M0). Observaron que en las pacientes con GC negativo en el estudio mediante H-E y metástasis ocultas objetivadas mediante IHQ no existe un aumento significativo de las tasas de muerte y recurrencia. Por ello desestiman la realización de técnicas IHQ en los casos de GC negativo con H-E. Sin embargo vieron que las metástasis ocultas en médula ósea sí se asociaban a descenso de la supervivencia (sólo cuando los factores clínico-patológicos no eran tenidos en cuenta), aunque no con aumento de la recurrencia. Sí encontraron relación significativa independiente entre la disminución de la supervivencia y pacientes mayores de 50 años y tumores primarios de más de 1 cm.

Observaron también que no había relación significativa en los resultados (medidos como supervivencia y supervivencia libre de enfermedad a los cinco años) de pacientes con metástasis ocultas en GC sometidas a terapia sistémica adyuvante y las que no se sometieron a ella. Por ello, la indicación de este tipo de terapia debe considerarse en función de características biológicas y moleculares del tumor primario.

Varios estudios^{15, 17} han demostrado que alrededor de la mitad de pacientes con GC positivo tienen metástasis en otros ganglios axilares. Basándose en esa premisa, en el

estudio Z0011¹³, evalúan los resultados en dos grupos de pacientes creados de forma aleatoria, ambos con GC positivo: uno se sometió a LA mientras que en el otro no se realizó cirugía adicional. Posteriormente recibieron radioterapia y/o terapia sistémica adyuvante.

Sus resultados mostraron que no había diferencias significativas en las tasas de recurrencia local ni regional, ni respecto a las de supervivencia global.

Concluyeron pues que la realización sistemática de LA en todas las pacientes con uno o dos GC positivos no suponía una mejora en los resultados, y por tanto no está recomendada su realización en pacientes que cumplan todos estos criterios: tumores de bajo grado (T1 o T2), con uno o dos GC positivos, tratadas mediante cirugía conservadora, no tener criterios de contraindicación para radioterapia y no haber recibido quimioterapia neoadyuvante. Justificaron que esas bajas tasas de recurrencia locorregional podían conseguirse mediante la administración de radioterapia, quimioterapia, y hormonoterapia en caso de receptores estrogénicos positivos.

Sin embargo, la aplicabilidad de sus resultados es un tema controvertido ya que hay subconjuntos de pacientes pobremente representados, como pacientes jóvenes, tres o más GC+, casos con subtipo lobular en la histología, tumores con receptores hormonales negativos, o Her2 positivos.

Además, otros estudios como el de Pepels MJ et al.¹⁴ muestran resultados contradictorios al reportar un aumento en la tasa de recurrencias a cinco años en pacientes con micrometástasis en el GC al comparar el grupo en que no se realizó LA con el que sí se sometió a ella.

Estas controversias han llevado a muchas instituciones a reconsiderar las recomendaciones de Giuliano et al y seguir realizando LA en función del tamaño tumoral, del número de GC, del tamaño de las metástasis en los GC, de presencia de histología lobular y extensión extracapsular, y de la alta probabilidad de MANC según nomogramas, sobre todo para esos grupos de pacientes infrarrepresentados en dicho estudio o que no cumplen sus criterios de inclusión.

La Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria llegó en 2013 a un Consenso sobre la BSGC en el cáncer de mama³. Abogan por que la indicación de LA se realice en

función de la CTT siempre que sea posible. Sus conclusiones se detallan más adelante, en el apartado de “Manejo del cáncer de mama en estadios iniciales”.

PREDICCIÓN DE METÁSTASIS AXILARES NO CENTINELAS (MANC)

Se han desarrollado muchos modelos para intentar predecir el riesgo de sufrir metástasis en otros ganglios axilares diferentes del centinela, cuando este es positivo. Un ejemplo son los nomogramas obtenidos mediante análisis de regresión logística univariable y multivariable de los datos y análisis de las curvas ROC.

Son muchos los nomogramas que se han elaborado basados en características del tumor primario, pero como en la mayoría de los centros el manejo preoperatorio del cáncer de mama se basa en la punción-aspiración con aguja fina o biopsia con aguja gruesa, los datos necesarios sólo pueden ser obtenidos tras la cirugía del tumor primario, como por ejemplo el tamaño tumoral, el tipo histológico y el grado tumoral, la existencia o ausencia de receptores de estrógenos y de progesterona, la expresión de receptores Her2, la invasión linfovascular (ILV), la multifocalidad y el subtipo molecular.

Por eso uno de los objetivos de este trabajo es valorar la utilidad de OSNA en la predicción de MANC mediante un nomograma que pueda llevarse a cabo con datos obtenidos pre o intraoperatoriamente y que incorpore el dato de CTT (tras transformación logarítmica, para evitar relaciones no lineales), de manera que los clínicos puedan contar con una herramienta más objetiva y rápida para tomar la decisión de realizar o no la linfadenectomía axilar completa, y para evaluar el riesgo de las pacientes que teniendo GC positivo no se someten a LA.

Para la realización de los nomogramas, primero es necesario determinar las variables estadísticamente significativas en relación al evento que queremos estudiar mediante análisis de regresión logística uni y multivariable. Tras descartar las variables sin relación estadísticamente significativa, se toman las que sí la tienen, y se desarrolla el nomograma para determinar la probabilidad de tener MANC.

Después mediante el análisis de las curvas ROC y la medición del área bajo la curva se evalúa su precisión y se investiga el mejor punto de corte de CTT en discriminar qué casos tienen baja probabilidad de sufrir MANC.

La forma más rigurosa de validar los resultados de un modelo predictivo es aplicándolo a un grupo de pacientes diferente del que sirvió para construir el modelo. Además es necesaria su evaluación mediante metaanálisis. Otro criterio importante para evaluar los nomogramas es la tasa de falsos negativos (TFN) y su capacidad de detectar al grupo de pacientes con bajo riesgo de MANC. Se consideran aceptables valores por debajo del 5%.

Siguiendo esta metodología, varios estudios investigan los factores relevantes para padecer MANC. Sus resultados son bastante homogéneos respecto a algunas variables, ya que todos ellos aceptan como variables significativas el tamaño tumoral, el número de ganglios afectos, la CTT y la ILV.

Sin embargo sólo algunos encontraron significación para el subtipo molecular, el estatus Her2, la multifocalidad y la sobreexpresión de Ki67. De estos, el más repetido es la sobreexpresión de Her2.

Todos ellos desestiman el grado tumoral, la edad en el momento de la cirugía y la presencia de receptores hormonales para este cometido.

En el estudio multivariable analizaron cuáles de las variables significativas influían de forma independiente. De nuevo encontramos bastante homogeneidad para los parámetros de tamaño tumoral, número de ganglios afectos, CTT e ILV.

Sólo en algunos resultaron independientes la expresión de Her2, la multifocalidad y la expresión de Ki67. Todos informan como no independientes los parámetros de grado tumoral y receptores hormonales.

El volumen tumoral de las metástasis del GC ha sido identificado como predictor de existencia de MA; incluso en varios estudios el análisis de las curvas ROC ha demostrado que la CTT tiene mayor área bajo la curva que el número de GC afectos como predictor de MANC ¹⁶. Sin embargo, el volumen estudiado mediante histología es un parámetro condicionado por la variabilidad interobservador y por los sesgos de distribución del tumor. Es por ello que se tiende a sustituir esta variable por la de CTT determinada mediante OSNA. De esta forma sustituimos el concepto bidimensional a la hora de medir el tamaño de la metástasis proporcionado por la histología convencional por otro tridimensional más preciso proporcionado por el estudio molecular cuantitativo.

De manera más detallada, se exponen a continuación los hallazgos de cada estudio, y sus conclusiones respecto a la CTT:

En el estudio de Ohi Y et al.¹⁵ del año 2012 se empleó el ganglio completo para el análisis molecular. Observaron que la presencia de MANC era mayor en el grupo OSNA ++ (27.4 % vs. 7% en OSNA +) y que una CTT >5000 copias es el predictor más significativo de MANC. Vieron además que la presencia de un número de copias mayor de 100.000 es un factor predictivo de la existencia de cuatro o más ganglios positivos. A pesar de que en este estudio han marcado el número de copias relacionado con cuatro o más MANC, otros afirman que cualquier número de ganglios positivos influye negativamente en los resultados de las pacientes.

En el estudio multicéntrico, retrospectivo de cohortes de Peg V et al.¹⁶ también utilizaron el ganglio completo para el análisis mediante OSNA y los GANC se estudiaron con H-E (no IHQ). Eligieron un punto de corte para reducir al máximo el número de pacientes incluidas en la categoría de macrometástasis y que mantuviera altas cifras de VPN. El valor que propusieron fue de 15.000 copias.

Observaron que de entre las pacientes que no cumplen los criterios de inclusión del trabajo de Giuliano et al.¹², el 13.2% presentaba valores de CTT por debajo de 15.000 copias, y podrían evitar la LA por el bajo riesgo de presentar MANC.

Al comparar la CTT con el número de GC positivos como predictores de MANC mediante el análisis de las áreas bajo la curva, vieron que la CTT tiene mejor curva ROC, con lo que podemos afirmar que es más adecuada para este cometido. Además se descubrió que la predicción es mejor cuando se usan en conjunto todas las variables significativas, en comparación con el uso de la CTT únicamente.

En el estudio multicéntrico observacional desarrollado por Piñero-Madrona A et al.¹⁰ analizaron los GC completos mediante OSNA, y los GANC siguiendo el protocolo convencional para histología (hemisección del ganglio, y estudio de cortes cada 4 micras en ambas hemisecciones). Usaron IHQ sólo para casos dudosos.

Al contrario que en el anterior, en este estudio no encontraron relación con Her2neu, pero sí en Ki67.

Aceptando la presencia de dos o más MANC como indicación de LA, y que está directamente relacionada con la existencia de 10.000 copias o más en el GC,

ahorraríamos el 11.8% de las LA al comparar con el punto de corte de 5000 y mantendríamos el VPN en cifras similares.

En el estudio de Rubio I et al.¹⁷ usaron también el ganglio completo para el análisis mediante OSNA, pero realizaron citología por impronta para comprobar la correlación morfológica. El estudio diferido de los GANC se realizó mediante H-E (no usaron IHQ). Observaron que la predicción de MANC es mejor cuando se usa la variable CTT junto con el resto de variables significativas, en comparación con el uso de la CTT únicamente.

En un estudio previo¹⁶ desarrollado por el mismo grupo de trabajo no encontraron diferencias significativas entre CTT y el subtipo molecular del tumor, sin embargo en este sí la encontraron para Her2.

Cabe resaltar la discrepancia entre estudios respecto a si el subtipo molecular del tumor está o no relacionado con la presencia de MA. Mientras que algunos estudios⁽⁶⁾ observan una fuerte asociación en el caso de Her2, otros⁴ no ven relación significativa alguna entre la presencia de metástasis en GANC y el subtipo molecular.

Al comparar su nomograma con otros previamente publicados en los que el GC fue estudiado mediante histología convencional, observaron que el suyo contaba con mejores predicciones.

En el estudio italiano retrospectivo de Deambrogio C et al.¹⁸ siguieron el protocolo propuesto por Tsujimoto et al.¹¹ para el análisis con OSNA. Realizaron citologías por impronta que tiñeron con H-E rápida e IHQ rápida. Los GANC fueron estudiados posteriormente mediante la técnica histológica convencional.

Basándose en los datos de las pacientes que obtuvieron resultado positivo para OSNA (sin hacer distinción entre micro y macrometástasis) calcularon el valor medio de copias que presentaban para así establecer un nuevo punto de corte. Éste fue de 320.000 copias: en el grupo de bajo riesgo el 32.2% tenía una o más MANC (falsos negativos), y en el de alto riesgo el 52.2% (verdaderos positivos). Sugieren que un valor tan alto podría deberse a que algunas pacientes presentaban cifras de millones de copias, lo cual podría deberse a una selección prequirúrgica errónea en algunas de ellas, y reconocen que no es un parámetro útil para la práctica clínica.

Posteriormente, mediante la construcción de la curva ROC establecieron un nuevo punto de corte en 7700 copias. Así mejoraron las cifras de sensibilidad (78%), especificidad (57%), valor predictivo positivo (50%) y negativo (83%). Sin embargo la tasa de falsos negativos (18%, 15 pacientes) sigue siendo muy alta. Al analizar separadamente a estas pacientes clasificadas de manera errónea descubrieron que la 14 de ellas serían clasificadas como micrometástasis, lo que significa que con el punto de corte clásico tampoco se habrían sometido a LA.

Al comparar su nuevo punto de corte de 7700 copias con el de Tsujimoto, observaron que sólo había una paciente más clasificada como positiva, y sin embargo fueron ocho las pacientes que evitaron la LA por resultar negativas con el nuevo punto de corte propuesto. Observaron que las cifras de especificidad para identificar a las pacientes que no requerían LA fueron mejores, al igual que mejoró la capacidad de identificar los casos falsos positivos y negativos, y verdaderos positivos y negativos.

Por todo ello, finalmente abogan por usar su punto de corte de 7700 copias como único parámetro necesario para ayudar a los clínicos a decidir qué pacientes requerirán LA y cuáles no en el mismo momento de la operación.

En el estudio de Buglioni S et al.⁹, dividieron los GC en cuatro porciones que usaron alternativamente para OSNA e histología. Observaron que había relación significativa entre GC positivo y alto índice de proliferación, tumores poco diferenciados y presencia de ILV. Además las pacientes con MANC presentaban las siguientes características: CTT > 5.000, subtipo Her2, ILV y mayor tamaño tumoral. Por eso proponen no realizar LA en caso de CTT < 2.000 y subtipo Luminal (tanto A como B).

En el estudio de Babar M et al.¹⁹ se centraron en el estudio de micrometástasis diagnosticadas mediante OSNA y descubrieron que había mayor probabilidad de MANC cuando el número de GC localizados era el mismo que el de GC positivos, es decir, cuando el ratio de GC positivos/ GC totales es igual a 1, y proponen incluir este parámetro en los nomogramas.

En la *Tabla 1* se pueden observar de forma conjunta las cifras de CTT que se emplearon en cada estudio y sus correspondientes cifras de Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valores predictivos positivo y negativo, y tasas de falsos negativos (TFN) y falsos positivos (TFP).

Tabla 1

	TTL	S	E	VPN	VPP	TFN	TFP
Buglioni S⁹	5.000	93	96	98	86		
Piñero-Madrona A¹⁰	10.000	81	49	95	19		
Ohi Y¹⁵	100.00	No muestran cifras, pero afirman que OSNA es más preciso					
Peg V¹⁶	15.000	76.7	55.2	85.5	41.1	<con OSNA	
Rubio IT¹⁷	5.000					4.4%	
Deambrogio C¹⁸	7.700	78	57	83	50	17	50

ANÁLISIS COSTE-BENEFICIO

Encontramos resultados discrepantes y difíciles de extrapolar de unos países a otros.

Un reciente estudio francés²⁰ compara dos grupos de pacientes con características similares; en uno se realizó OSNA y en el otro usaron evaluación diferida mediante histología convencional. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración media de las cirugías ni en los costes totales. Sin embargo, en el grupo de OSNA se vio que los costes del examen patológico eran mayores, mientras que en el grupo de histología fue mayor la media de estancia hospitalaria. Su conclusión es que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, pero sí que las hay entre pacientes que se sometieron a LA y los que no.

El estudio español de Paredes-Guillén et al.²¹ compara los gastos entre dos grupos: en el primero se empleó la histología para el análisis del GC y en el segundo OSNA. El tiempo quirúrgico de la primera intervención en el Grupo 1 fue significativamente menor, pero el tiempo total fue mayor en el Grupo 1, al igual que la estancia media hospitalaria. El coste medio de la estancia hospitalaria y el coste medio de la intervención fueron mayores también en el primer grupo, con una diferencia de medias de 199,69 € y 157,49 €. El coste medio por análisis de ganglio centinela fue significativamente mayor en el primer grupo, con una diferencia de medias de 162,5 €, al igual que ocurrió con el coste total por paciente. Por tanto, concluyen que la aplicación del método OSNA consigue un ahorro medio de 439,67 € por paciente.

En el estudio de Tiernan JP et al.⁴ nombran un estudio económico realizado en EEUU que afirma que con OSNA se pueden ahorrar potencialmente 126 £, sobre todo a costa una reducción en los costes de hospitalización.

MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES

En los tumores menores de 3 cm se aconseja realizar cirugía conservadora (tumorectomía) asociada a radioterapia (RT), ya que tiene la misma tasa de supervivencia que la mastectomía, aunque con mayor tasa de recidiva. Las indicaciones de la mastectomía actualmente son: más de un foco tumoral en diferentes áreas de la mama, microcalcificaciones difusas, RT previa sobre la mama, durante el embarazo (ya que no se podrá someter a la paciente a RT), o por motivos cosméticos (tumores de localización central o mamas pequeñas en las que la mastectomía seguida de reconstrucción inmediata proporciona mejores resultados estéticos que la tumorectomía).

El tratamiento quirúrgico siempre debe incluir la axila, ya que la valoración del estado de los ganglios axilares es imprescindible tanto para diseñar el tratamiento adyuvante como para decidir sobre la pertinencia o impertinencia de realizar LA terapéutica ¹.

Según la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria ³, consideramos que no constituye indicación de LA aquellos casos con baja CTT o con perfil de bajo riesgo:

- se considera baja carga tumoral cuando es menor o igual a 15.000 copias.
- se considera perfil de bajo riesgo cuando confluyen las siguientes características: diagnóstico histológico de CTA o micrometástasis; dos GC positivos, como máximo; estatus postmenopáusico; tumor primario menor de 3cm; grado histológico 1 o 2; receptores de estrógenos y progesterona positivos y Ki64 <14% (Luminal A); Her2 negativo, ya sea por IHQ o por hibridación in situ; cirugía conservadora.

Sí constituye indicación de LA:

- CTT mayor a 10.000-15.000 copias, si es subtipo Luminal B.
- Diagnostico de metástasis en los subtipos Triple negativo y Her2.

-Diagnóstico de macrometástasis, salvo pacientes con tumores primarios “de bajo riesgo”, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z0011 ¹³, o aquellas en contexto de ensayos clínicos.

Respecto al tratamiento sistémico primario, la indicación se realizará en función de las características del tumor primario y de su estadio (tamaño mayor de 2 cm, G2-G3, edad inferior a 35 años, invasión vascular o Her2/neu positivo), y su objetivo es reducir el riesgo de recaída.

La quimioterapia (QT) es el principal tratamiento sistémico. En tumores grandes o carcinoma inflamatorio se puede utilizar de forma neoadyuvante.

Debe realizarse con varios agentes. La combinación más usada consta de antraciclinas (han demostrado mayor reducción en la tasa de recaídas que el clásico esquema de ciclofosfamida con metotrexato y 5-fluorouracilo) más taxanos (son útiles sobretudo en pacientes con ganglios positivos).

La duración óptima no está clara, pero parece que los mejores resultados se obtienen tras 4-6 meses de tratamiento.

La hormonoterapia sólo está indicada en pacientes con receptores hormonales positivos independientemente de si también va a recibir QT o Trastuzumab, aunque en ese caso la hormonoterapia deberá ser posterior a la QT. Su objetivo es impedir que las células tumorales sean estimuladas por estrógenos. Existen varias modalidades:

-Castración quirúrgica o RT sobre las gónadas.

-Antiestrógenos: moduladores selectivos del receptor de estrógenos como el Tamoxifeno (es el fármaco indicado en pacientes premenopáusicas) o antiestrógenos puros como Fulvestrant.

-Inhibidores de la aromatasa: indicados en pacientes postmenopáusicas.

-Análogos de GnRH.

Como última modalidad de tratamiento sistémico tenemos las dianas terapéuticas. En tumores que sobreexpresen HER2 se puede emplear Trastuzumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular del receptor HER2/neu. Este tipo de

tumores tienen mayor riesgo de recurrencia y la frecuencia con que presentan receptores hormonales es menor ¹.

El objetivo del tratamiento radioterápico adyuvante es erradicar la enfermedad microscópica residual para disminuir las recidivas locales (que pasa del 20% a menos del 5%). Se considera que el diagnóstico de macrometástasis en el GC, sin LA, es indicación de irradiación axilar, niveles I, II y III, y campos supraclaviculares, con una dosis de 50Gy. En caso de afectación de GC de la mamaria interna sin afectación de GC axilar, se recomienda irradiar la cadena mamaria interna con una dosis de 50 Gy, sin completar la LA ³.

No se considera que el diagnóstico de micrometástasis en el GC sea indicación sistemática de irradiación sobre la axila, pero sí cuando además presenten 4 o más ganglios positivos ¹⁹.

También debe emplearse tras mastectomía cuando el tumor es mayor de 5 cm o afecta a piel o músculo, en pacientes con ganglios axilares afectados o extensión extracapsular de los mismos, y cuando los márgenes de resección están afectados o muy próximos al tumor. Se debe esperar al menos dos semanas tras la cirugía, y nunca más de 16 ¹.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

La nueva técnica molecular OSNA es un método estandarizado, semiautomatizado (con lo que eliminamos la variabilidad interobservador) y reproducible que permite el análisis intraoperatorio (evita así segundas cirugías más complicadas y el retraso en el tratamiento adyuvante) del ganglio al completo (así se eliminan los sesgos de localización del tumor) en menos de una hora. Parece ser más precisa que las convencionales en la detección de metástasis en el GC, sin embargo hay muchísimas discrepancias al respecto que se explican por la manera en que cada estudio lleva a cabo el análisis comparativo.

La CTT es el parámetro que mejor predice el riesgo de MANC y debe ser utilizado en nomogramas combinado con otros parámetros como el tamaño tumoral, el número de ganglios afectados y la ILV, con el fin de determinar si hay necesidad de LA y la modalidad de tratamiento adyuvante más adecuada.

Los puntos de corte establecidos por Tsujimoto et al siguen estando vigentes para hacer la distinción entre macrometástasis (≥ 5000 copias), micrometástasis ($\geq 250 - 5000$ copias) y células tumorales aisladas (≤ 250 copias pero >100 copias). Sin embargo, los rangos empleados para determinar la indicación de LA son:

- Bajo riesgo de MANC: 10.000-15.000 copias. Esas cifras de CTT se asocian con una probabilidad del 85% de que la axila esté libre de metástasis.

- Alto riesgo de MANC: cifras mayores de 10.000-15.000 copias.

Respecto al análisis económico, varios estudios parecen indicar que con la utilización de OSNA se ahorrarían costes. Sin embargo, se requieren estudios que valoren tanto los resultados económicos como los referentes a supervivencia y calidad de vida para poder valorar la eficiencia de la técnica, y deberán llevarse a cabo en los diferentes países, ya que los costes son muy diferentes en cada uno.

Por todo ello, podemos afirmar que OSNA es una técnica adecuada para el análisis introoperatorio del GC completo, más precisa que las técnicas convencionales, que requiere menos tiempo total al evitar segundas cirugías en ciertas pacientes, y nos permite ahorrar costes. Sin embargo, no está claro si esa mejora en la detección de las

metástasis se corresponde con una mejora para las pacientes. Es necesaria la realización de estudios a largo plazo que evalúen los resultados al emplear una y otra técnica siguiendo metodologías de análisis estandarizadas y los resultados de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad para evaluar la idoneidad del manejo de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Barón M, Espinosa E, Feliu J, de Castro J, Casado E, Zamora P, et al. Oncología clínica. 3ª Ed. Madrid: Momento Médico Iberoamericana; 2010. p.341-388.
2. Cortés-Funes H, Colomer Bosch R. Tratado de Oncología. Mallorca: Publicaciones Permanyer; 2009. p.887-961.
3. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Rev Esp Patol. 2014; 47:22-32.
4. Tiernan JP, Verghese ET, Nair A, Pathak S, Kim B, White J, Thygesen H et al. Systematic review and meta-analysis of cytokeratin 19-based one-step nucleic acid amplification versus histopathology for sentinel lymph node assessment in breast cancer. BJS. 2014; 101: 298-306.
5. Huxley N, Jones-Hughes T, Coelho H, Snowsill T, Cooper C, Meng Y, et al. A systematic review and economic evaluation of intraoperative tests [RD-100i one-step nucleic acid amplification (OSNA) system and Metasin test] for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer. Health Technol Assess. 2015; 19(2).
6. Terada M, Niikura N, Tsuda B, Masuda S, Kumaki N, Tang X, et al. comparative study of the one step nucleic acid amplification assay and conventional histological examination for the detection of breast cancer sentinel lymph node metastases. Tokai J Exp Clin Med. 2014; 29(3): 122-127.
7. Jara-Lazaro AR, Mohamed Hussain IH, Trike AA, Wong CY, Ho GH, Yong WS, et al. J Clin Pathol. 2014; 67: 1032-1037.
8. Ruano MA, Lopez-Bonet E, Buxó M, Tuca-Rodríguez F, Vila-Camps E, Alvarez E, Martin-Castillo B et al. An improved axillary staging system using the OSNA

- assay does not modify the therapeutic management of breast cancer patients. *Sci. Rep.* 2014; 4: 5743.
9. Buglioni S, Di Filippo F, Terrenato I, Casini B, Gallo E, Marandino F, Maini CL et al. Quantitative molecular analysis of sentinel lymph node may be predictive of axillary node status in breast cancer classified by molecular subtypes. *PLoS One.* 2013; 8(3): e58823.
 10. Piñero-Madrona A, et al., Tumoral load quantification of positive sentinel lymph node in breast cancer to predict more than two involved nodes. *The Breast.* 2014; 23(6):859-64.
 11. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One step nucleic acid amplification for intra-operative detection of lymph node metastases in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 4807-16.
 12. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305: 569-75.
 13. Giuliano AE, Mc Call L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leich M, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2010; 252: 426-32.
 14. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, van Dijck JA, van Deurzen CH, Menke-Pluymers MB, et al. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases or isolated tumor cells. *Ann Surg.* 2012; 255(1):116-21.
 15. Ohi Y, Umekita Y, Sagara Y, Rai Y, Yotsumoto D, Matsukata A, Baba S, et al. Whole sentinel lymph node analysis by molecular assay predicts axillary node status in breast cancer. 2012; 107(8):1239-43.
 16. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, Vilardell F, Antúnez JR, Sancho de Salas M, et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph

- node: A new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 39:766-73.
17. Rubio IT, Espinosa-Bravo M, Rodrigo M, Amparo M, Diaz H, Sagasta A, et al. Nomogram including the total tumor load in the sentinel nodes assessed by one-step nucleic acid amplification as a new factor for predicting nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 147(2):371-80.
 18. Deambrogio C, Castellano I, Paganotti A, Omodeo Zorini E, Corsi F, Bussone R, Franchini R et al. A new clinical cut-off of cytokeratin 19 mRNA copy number in sentinel lymph node better identifies patients for axillary lymph node dissection in breast cancer. *J Clin Pathol.* 2014; 0:1-5.
 19. Babar M, Madani R, Jackson P, Layer GT, Kissin MW y Irvine TE. One Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) positive micrometastases and additional histopathological NSLN metastases: Results from a single institution over 53 months, *The Surgeon.* 2014; 40(3):282-8.
 20. Raia-Barjat T, Trombert B, Khaddage A, Douchet C, Seffert P, Peoc'h M, Falk AT et al. OSNA (one step nucleic acid amplification) sentinel lymph node intraoperative molecular analysis in breast cancer: a cost-benefit analysis. *Med Oncol.* 2014; 31:322.
 21. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Cháves-Benito A, Campillo-Soto A, Carrillo A, y Aguayo-Albasini JL. El análisis molecular intraoperatorio (*one-step nucleic acid amplification*) del ganglio centinela como alternativa al estudio histopatológico diferido en el cáncer de mama: análisis coste-beneficio. *Cir Esp.* 2011; 89(7):456-62.
 22. Pegolo E, Puppini C, Gerometta A, Damante G, Puglisi F, y Di Loreto C. One-step nucleic acid amplification (OSNA) for intraoperative evaluation of sentinel lymph node status in breast cancer: a comparative study between CK19 protein expression and CK19 mRNA level in primary tumors and lymph node metastases. *Virchows Arch.* 2013; 463(1):7-15.